

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1956

N° **72**

T H E S E

Pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

par

C H A R M E U X Jacques François

Né le 4 Avril 1926 à THOMERY (S.M.)

Présentée et soutenue publiquement le

1956

A PROPOS D'UN CAS DE CANCER PRIMITIF
DU FOIE AVEC MANIFESTATIONS HYPOGLYCEMIQUES

Président :

Monsieur le Professeur A. LEMAIRE

-----o0000o0000-----

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1956

N°

T H E S E

Pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)

par

C H A R M E U X Jacques François

Né le 4 Avril 1926 à THOMERY (S.M.)

Présentée et soutenue publiquement le

1956

A PROPOS D'UN CAS DE CANCER PRIMITIF
DU FOIE AVEC MANIFESTATIONS HYPOGLYCEMIQUES

Président :

Monsieur le Professeur A. LEMAIRE

-----ooooOoooo-----



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom : CHARMEUX
Prénoms : Jacques François

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

CHARMEUX (Jacques - François). - A propos d'un cas de cancer primitif du foie avec manifestations hypoglycémiques. - Paris, 1956, in-4°, 40 p. dact. (Th. méd. -Et.-, Paris, 1956, N°)

CHARMEUX (Jacques - François). - A propos d'un cas de cancer primitif du foie avec manifestations hypoglycémiques. - Paris, 1956, in-4°, 40 p., dact. (Th. méd. -Et.-, Paris, 1956, N°)

CHARMEUX (Jacques - François). - A propos d'un cas de cancer primitif du foie avec manifestations hypoglycémiques. - Paris, 1956, in-4°, 40 p., dact. (Th. méd. -Et.-, Paris, 1956, N°)

CHARMEUX (Jacques - François). - A propos d'un cas de cancer primitif du foie avec manifestations hypoglycémiques. - Paris, 1956, in-4°, 40 p. dact. (Th. méd. -Et.-, Paris, 1956, N°)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552423_0001

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Bénard (H.), Cadenat, Carnot, Chabrol, Champy, Chevassu, Delbet, Donzelot, Gastinel, Guillain, Halphen, Harvier, Laroche (G.), Laubry, Lemaître, Lemierre, Lévy-Solal, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mondor, Mulon, Olivier (E.), Ombrédanne, Sannié, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I. - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	N...
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports.	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	N...
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	JAYLE (M.F.)
	(Hôtel-Dieu BROCCQ (P.)
Cliniques chirurgicales	) Broussais DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	(Salpêtrière N...
	) Cochin QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)

M.

	(Hôtel-Dieu	N...
	(Bichat	N...
Cliniques médicales	(Cochin	MOREAU (R.)
	(Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique ..		JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médicale propédeutique		PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition		BOULIN (R.)
	(Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	N...
	(Port-Royal	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique		VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires		RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile		HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale		COSTE (F.)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale		SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique		FEY (B.)
Embryologie		GIROUD (A.)
Génétique médicale		LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		N...
Histologie		N...
Hygiène et clinique de la première enfance		CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (C.)
Médecine du Travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIEDBLIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale		GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale		MENEGAUX (G.)
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale		BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales		GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale		MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale		HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (Chaire à titre personnel).....		DOGNON (A.)
Physiologie		BINET (L.)
Physique médicale		STROHL (A.)
Radiologie médicale		DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale		MOULONGUET (P.)
Thérapeutique		TURPIN (R.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAÎTRES DE CONFÉRENCES-AGREGÉS ET AGREGÉS

	MM.	:		MM.
	(DELMAS (A.) pr. s. ch;	:		(LORTAT-JACOB (J.)
Anatomie	) DEBEYRE (J.)	:		) OLIVIER (Cl.)
	(OLIVIER	:		(POILLEUX (F.)
	) N...	:		) VETINE (J.)
		:	Pathologie	(N...
	(GAUTHIER-VILLARD	:	chirurgicale..	(N...
Anatomie	) (Mlle P.) pr. s. ch.	:		(N...
pathologique ...	(BUSSET (F.)	:		(N...
	) GOUYGOU (Ch.)	:		(N...
		:		(N...
Bactériologie	(NEVOT (A.)	:		(N...
	) N...	:		) N...
		:		
Biochimie	(ETIENNE (J.) pr. s. ch;	:	Pathologie	(N...
médicale	) N...	:	expérimentale	(N...
	(N...	:		
		:		(BERNARD (J.)
Biologie médicale.	BOURLIERE (F.)	:		) BOUDIN (G.)
		:		(CASTAIGNE (P.)
Dermato-Syphili-		:		) CONTE (M.)
graphie	DUPERRAT (F.)	:		(DOMART (A.)
		:		) LAMOTTE (M.)
Embryologie	TUCHMANN	:		(LAROCHE (Cl.)
		:		) MILLIEZ (P.)
	(BULLIARD (H.), pr.	:	Pathologie	(PEQUIGNOT (H.)
Histologie	) s. ch.	:	médicale	) PERRAULT (M.)
	(N...	:		(RAMBERT (P.)
	) N...	:		) THIEFFRY (St.)
		:		(TUNIAF (J.)
Hydrologie	N...	:		(N...
		:		(N...
Hygiène	(BOYER (J.) pr. s. ch.	:		(N...
	) DEPARIS (M.) pr. s. ch;	:		(N...
		:		(N...
Maladies		:		(N...
infectieuses ...	N...	:		(N...
		:		(N...
	(DEMOBERT (L.) pr. s.	:		(JOSEPH (R.)
Médecine légale	) ch.	:	Pédiatrie	(N...
et du travail ..	(GAULTIER (M.)	:		(N...
	) HADENGUE (A.)	:		
	(N...	:		(CHEYMOL (J.) pr. s.
		:		) ch.
Neurochirurgie ...	DAVID (M.)	:	Pharmacologie ..	(LEVY (Mlle J.) pr.
		:		) ch.

	MM.	:	MM.
Neurologie	N...	:	(BARJETON (D.) pr. s
	(GLASSET (J.)	:	)ch.
	) LEPAGE (F.)	:	Physiologie (PARROT (J.) pr. s.
	(MERGER (R.)	:	)ch.
Obstétrique	) MORIN (P.)	:	(DEJOURS (P.)
	(RAVINA (J.)	:	Physique (DJOURNO (A.) pr. s.
	) N...	:	)ch.
	(N...	:	médicale (GOUGEROT (L.)
		:	Pneumo-Phtisio-
Ophtalmologie	(DESVIGNES (P.)	:	logie KREIS (B.)
	) N...	:	Psychiatrie N ..
Orthopédie	JUDET (R.)	:	Psychiatrie
		:	infantile MICHAUX (Z.)
Oto-rhino-laryngo-	(AUBRY (M.)	:	Rhumatologie N...
logie	) MADURO (R.)	:	
		:	
Parasitologie	(CHABAUD (A.)	:	
	) N...	:	Stomatologie (CHAPUT (Mme A.)
		:	)CERNEA (P.)
	(ABOULKER (P.)	:	
Pathologie	) BAUMANN (J.)	:	Thérapeutique ... N...
chirurgicale ...	(GOSSET (J.)	:	
	) LAURENCE (G.)	:	Urologie KUSS (R.)
		:	

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	MM.	:	MM.
	(AMELINE (A.)	:	(HAGUENAU (M.) pr. s
	) HUGUIER (J.)	:	)ch.
	(LEGER (L.)	:	Clinique (HAMBURGER (J.)
Clinique	) PADOVANI (P.)	:	médicale KOURILSKY (R.)
chirurgicale	(PATEL (J.)	:	(MARCHAL (G.)
	) ROUX (M.)	:	)SOULIE (E.)
	(RUDLER (J.C.)	:	
	) SICARD (A.)	:	Clinique (ESCALLE (G.)
		:	)MAYER (M.)
	(BROUET (G.)	:	obstétricale .. (VARENGOT (J.)
	) N...	:	
Clinique	(DECOURT (J.)	:	Clinique (OFFENET (G.)
médicale	) DREYFUS (Gilbert)	:	ophtalmologique) RENARD (G.)
	(FAUVET (R.)	:	Clinique
		:	urologique COUVELAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON
 (Mlles DUMAITRE (P.),
 Bibliothécaires) LAURENT (H.),
 (LE NOIR (G.),
) QUIEVREUX (E.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté
 que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront
 présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs
 et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MOTHER PALENTS

A MA FEMLE

A Monsieur le Professeur A. LEMAIRE

Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine

qui nous fit l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur J. VIGNALOU

Médecin de l'Hôpital d'Ivry

qui a inspiré ce travail et nous a aidé
de ses précieux conseils.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux.

STAGERS :

Monsieur le Professeur MONDON
Monsieur le Professeur LEMAIRE
Monsieur le Docteur BASSET (in memoriam)
Monsieur le Docteur ALBEAUX FERNET
Monsieur le Docteur CHEISZ (in memoriam)
Monsieur le Professeur ALAJOUANINE
Monsieur le Professeur MOLIAROT

EXTERNAT :

Monsieur le Professeur BROCC
Monsieur le Docteur BOURGEOIS
Monsieur le Docteur BERARD
Monsieur le Docteur POUMAILLOUX
Monsieur le Docteur WEILL
Monsieur le Docteur KAPLAN
Monsieur le Docteur ANTONELLI
Monsieur le Professeur HAGUENAU
Monsieur le Professeur LACOMME
Monsieur le Docteur VIGNALOU
Monsieur le Docteur SEGUY

A PROPOS D'UN CAS DE CANCER
PRIMITIF DU FOIE AVEC MANIFESTATIONS
HYPOGLYCEMIQUES

-----oooOooo-----

I N T R O D U C T I O N

L'observation de cancer primitif du foie avec manifestations hypoglycémiques que nous avons étudiée à l'hôpital d'Ivry dans le service de notre maître, le Docteur Jean VIGNALOU, nous a semblé digne d'intérêt à plus d'un titre :

Cette affection est en effet très rare sous nos climats.

Son étiologie a suscité récemment d'importants travaux.

Si la symptomatologie en est bien précise actuellement, le diagnostic en reste malaisé et le cas que nous apportons n'a pas échappé à cette règle.

Enfin, les manifestations hypoglycémiques associées sont d'une extrême rareté et posent des problèmes pathogéniques complexes.

Ce sont ces différents points que nous nous proposons d'étudier après avoir relaté l'histoire médicale du malade.

O B S E R V A T I O N

-----0000000000-----

Monsieur Ben R. Ben Mohamed, Nord-Africain de 42 ans, ouvrier spécialisé, entre le 9 Mars 1954 à l'hôpital d'Ivry dans le service du Docteur Jean VIGNALOU pour des douleurs abdominales dont il se plaint depuis 6 mois, de siège épigastrique, à type de lancements, de brûlures, à irradiations susombilicales, sans horaire fixe, non rythmées par les repas, très irrégulièrement calmées par ceux-ci. Elles ont dans la journée une durée variable, mais surviennent plusieurs jours de suite, pour disparaître pendant des périodes d'accalmie de quelques semaines.

A ces douleurs, symptôme essentiel, s'associent des nausées matinales avec régurgitations amères à type de pituite.

Par ailleurs l'appétit est excellent, les selles sont normales ; il n'existe ni amaigrissement ni asthénie. Il n'y a jamais eu la moindre hémorragie.

Dans les antécédents de ce malade, originaire de Constantine, qui vit en France depuis 1933 et qui n'est retourné en Algérie que deux mois en 1948, on ne trouve aucune maladie infectieuse ou parasitaire, aucune manifestation hépatique. Il avoue cependant une consommation quotidienne de un litre de vin et de quatre litres de bière depuis de nombreuses années.

A l'examen, l'état général est bon, l'aspect robuste, le poids est de 64 Kg ; il n'y a pas de fièvre.

L'abdomen est de volume normal, sans circulation collatérale, souple.

D'emblée la palpation révèle au creux épigastrique une masse dure, de la grosseur d'une orange, douloureuse à la pression, de consistance irrégulière, ni battante ni soufflante, mate à la percussion, de limites difficiles à préciser mais donnant l'impression d'être solidaire du foie.

Celui-ci est augmenté de volume : si son bord supérieur est en place, son bord inférieur dépasse les fausses côtes de trois travers de doigt. Il est normalement mobile avec les mouvements respiratoires.

La rate est modérément hypertrophiée, palpable à bout de doigts.

Le reste de l'examen est négatif : pas d'oedème des membres inférieurs, pas d'ictère, coeur cliniquement normal, tension artérielle à 11/8 au Vaquez, poumons normaux, réflexes présents et symétriques.

DISCUSSION

Les douleurs abdominales sont rapidement rapportées à un ulcère du bulbe : en effet si l'acidité gastrique avant et après histamine est normale, les radiographies gastro-duodénales montrent le 19 Mars "une distension gastrique avec sténose pylorique et lésion bulbairre vraisemblable", le 3 Avril "une gastrite très importante, une déformation ulcéreuse du bulbe sans image de niche."

Mais la tumeur épigastrique pose chez ce Nord-Africain des problèmes diagnostiques complexes. Les examens de routine n'apportent guère d'éclaircissements :

- ni sucre ni albumine dans les urines.
- numération globulaire et formule sanguine normales : 4.720.000 globules rouges, 7.600 globules blancs dont 69 % de neutrophiles, 1 % déosinophiles, 26 % de lymphocytes, 4 % de monocytes, 240.000 plaquettes.
- La vitesse de sédimentation est de 4mm. à la première heure, 12mm. à la deuxième.
- La radiographie pulmonaire est normale.

Et successivement sont discutés :

- Une cirrhose. Mais la tumeur est très localisée, le reste du foie paraît normal dans sa consistance, le bilan hépatique est rigoureusement normal : urée sanguine 0,25 g % ; glycémie 0,80 g % ; protides totaux 74 g o/oo ; globuline 27 g o/oo ; albumine 47 g o/oo ; rapport albumine/globuline 1,7 ; cholestérol total 1,60 g o/oo ; cholestérol estérifié 0,80 g o/oo ; rapport cholestérol estérifié/cholestérol total 50 % ; thymol test 21 U. Meunier ; test de Hanger négatif ; galactosurie provoquée normale : concentration de 1,80 g et 1,65 g o/oo dans les deux premiers échantillons, correspondant respectivement à une quantité éliminée de 0,45 g et 0,40 g ; hippuricurie provoquée normale : élimination de 2,80 g d'acide benzoïque ; temps de saignement 4'30" ; temps de coagulation 12' ; rétraction du caillot faible après trois heures, moyenne après vingt-quatre heures ; taux de prothrombine 100 % ; test à l'héparine normal.
- Un cancer secondaire du foie. Mais l'état général est bien conservé, la surface du foie en dehors de la tumeur est parfaitement lisse. Il n'existe aucun signe de cancer primitif ; la radiographie du colon après lavement baryté est normale, l'ulcère est localisé au duodenum et n'offre tant cliniquement que radiologiquement aucun signe de suspicion.

- Une hépatite amibienne nodulaire. Mais c'est une forme rarissime, il n'y a aucun signe clinique d'amibiase, la recherche des amibes, des kystes, de même d'ailleurs que celle d'autres parasites dans les selles est négative à l'examen direct et après enrichissement.
- Un kyste hydatique du foie à développement antérieur, mais là encore manquent les symptômes propres au kyste, et l'intradermoréaction de Casoni est négative.
- Enfin une syphilis hépatique, éliminée sur la négativité des réactions sérologiques spécifiques.

La ponction biopsie du foie semble donc seule pouvoir résoudre le problème, mais elle ne ramène aucun fragment utilisable et l'hostilité du malade ne permet pas de la recommencer.

- Quant au diagnostic d'adénome du foie il a été envisagé, mais l'amélioration par le repos et le traitement médical enlève tout prétexte d'une exploration.

E V O L U T I O N

En effet pendant cinq semaines d'hospitalisation, le malade reste en excellent état, son poids passe même de 64 à 66,700 kg. Sa température est normale, sa diurèse satisfaisante, ses douleurs s'atténuent rapidement avec collargol per os et atropine sous cutanée, et il sort du service le 16 Avril avec promesse de se faire suivre à la consultation.

Jusqu'au 3 Mai il va bien, mais les 4 et 5 Mai il présente une brusque intolérance gastrique avec brûlures. On pratique de nouvelles radiographies qui montrent "un estomac hypertonique et hyperkinétique, un bulbe constamment déformé même après atropine, mais sans signe net d'ulcère."

La tumeur persiste sans changement notable. On prescrit atropine parentérale, bismuth et poudre de réglisse per os.

Le malade est alors perdu de vue jusqu'au 17 Août, date à laquelle il revient consulter pour réapparition des douleurs depuis quinze jours, cette fois rythmées par les repas, nettement post prandiales tardives, calmées par des vomissements à leur acmé. Il est hospitalisé une seconde fois.

On note une légère altération de l'état général qu'objective un amaigrissement de 3 kg,700. La tumeur garde tous ses caractères et ne semble pas avoir grossi ; elle reste encore le signe essentiel

d'examen. Les radiographies gastriques montrent "la présence de liquide de stase, un mauvais passage pylorique, le défaut d'injection du bulbe qui reste déformé et ulcéreux après morphine."

Les urines sont normales ; la numération globulaire et la formule sanguine également : 5.070.000 globules rouges, 7.400 globules blancs dont 58 % de neutrophiles, 1 % d'éosinophiles, 33 % de lymphocytes, 8 % de monocytes ; la vitesse de sédimentation est de 4mm. à la première heure, 15mm. à la deuxième ; les selles sont toujours indemnes de kystes amibiens.

Les fonctions hépatiques sont bonnes : protides totaux 86 g o/oo ; albumine 54 g o/oo ; globuline 22 g o/oo ; rapport albumine/globuline 2,8 ; thymol test 47 U. Meunier ; cholestérol total 2,4 g o/oo ; cholestérol estérifié 1,3 g o/oo ; rapport cholestérol estérifié/cholestérol total 54 %.

Devant ce syndrome de sténose pylorique on décide l'intervention qui seule semble devoir déterminer la nature de la tumeur.

Le malade est opéré le 16 Septembre 1954 à l'hôpital d'Ivry dans le service du Professeur agrégé Jean CAUCHOIX par les Docteurs MACHAS et MARCHAK.

Compte-rendu opératoire :

" Médiane sus ombilicale ; le lobe gauche du foie est le
" siège d'une tumeur qui a tous les caractères macroscopiques d'une
" néo formation maligne du foie. Exploration du pylore : induration
" de type ulcéreux, mais il existe des ganglions au niveau des
" chaînes sous pylorique et du pédicule hépatique. Biopsie du foie.
" Gastroentérostomie. "

Les suites opératoires sont excellentes ; les douleurs cessent ; le malade sort du service le 29 Septembre.

Quant à la biopsie examinée par le Professeur agrégé Bernard DUPERRAT, elle donne enfin la clé du problème. Voici l'examen anatomo-pathologique du Docteur DUPERRAT :

" La coupe montre une tumeur développée dans le parenchyme
" hépatique. Au faible grossissement cette tumeur paraît parfaitement
" bien délimitée, mais quand on l'examine à un grossissement supérieur
" on s'aperçoit qu'il existe en réalité une continuité entre les cordons
" néoplasiques et les travées hépatiques : c'est là le point principal
" sur lequel nous allons insister.

" Examen de la tumeur ;

" Il s'agit d'une tumeur compacte sans tendances nécrotiques. Les

" cordons cellulaires pleins sont constitués par des cellules
" polygonales à protoplasme franchement basophile. Ces cellules
" sont trois fois plus petites qu'une cellule hépatique saine.
" Fait remarquable il n'y a aucune mitose ; le volume des noyaux
" est sensiblement uniforme. Les capillaires de la tumeur conservent
" une disposition sinusôide. En outre, on observe en deux ou trois
" points des ébauches de néocanalicules. Mais l'intérêt se porte
" surtout sur les frontières de la lésion : on note l'impossibilité
" de dire où se terminent les travées hépatiques saines et où
" commencent les cordons néoplasiques. Il y a en effet continuité
" entre le tissu sain et le tissu pathologique ; bien plus dans
" certains boyaux néoplasiques il semble qu'on retrouve quelques
" cellules saines incarcérées ; inversement en quelques points
" on trouve des cellules cancéreuses isolées à distance de la
" masse principale.

" Dans ces conditions, le diagnostic d'hépatome malin
" ne paraît pas faire de doute. "

Moins de deux semaines après, le 14 Octobre, le malade est admis à nouveau dans le service : il présente cette fois des malaises de type hypoglycémiques avec état vertigineux, sueurs, nausées, à début brusque, plusieurs fois répétés dans la journée, non rythmés par les repas, immédiatement calmés par l'ingestion de sucre. Des glycémies pratiquées au cours même des malaises varient entre 0,55 g et 0,60 g o/oo.

Le malade a maigri de 4 kg depuis le mois d'Août (il pèse 59 kg le 21 Octobre).

Le foie a sensiblement augmenté de volume : il déborde de quatre travers de doigt. les fausses côtes, il mesure 18 cm. sur la ligne mamelonnaire.

La tumeur maintenant atteint l'ombilic.

Le reste de l'examen est négatif : température normale, urines normales, tension artérielle à 12/8, pas d'ictère, pas d'oedèmes, pas d'ascite, pas d'hémorragies.

La numération globulaire et la formule sanguine sont normales : 5.100.000 globules rouges, 7.600 globules blancs dont 66 % de neutrophiles, 2 % d'éosinophiles, 25 % de lymphocytes, 7 % de monocytes.

Les tests hépatiques sont partiellement troublés : urée sanguine 0,20 g o/oo ; protides totaux 80 g o/oo ; albumine 57 g o/oo ; globuline 23 g o/oo ; rapport albumine/globuline 2,4 ;

thymol test 49 U. Meunier ; test de Hanger ++ ; cholestérol total 2,95 g o/oo ; cholestérol estérifié 1,70 g o/oo ; rapport cholestérol estérifié/cholestérol total 57 % ; taux de prothrombine 45 % ; épreuve à la B. T.P. : rétention de 25 % en 15', 10 % en 45'.

La fonction glucidique a été plus spécialement étudiée :

- La glycémie se montre variable mais basse dans l'ensemble : 0,60 g le 3 Novembre ; 0,55 g le 8 ; 0,50 g le 15 ; 0,95 g le 22 ; 0,55 g le 23.
- Une hypoglycémie provoquée pratiquée le 22 Novembre montre une flèche moyenne (0,25 g), un retour en deux heures au chiffre de départ (0,95 g).
- La galactosurie provoquée montre une concentration de 28,5 g o/oo et de 4,5 g o/oo dans les deux premiers échantillons et respectivement une élimination de 1,28 g et 0,25 g.

Le malade est mis au sérum glucosé intraveineux, aux extraits hépatiques buvables, à la vitamine B 12 à hautes doses (1.000 gammas prodie).

Il sort sur sa demande le 26 Novembre 1954 malgré des efforts de persuasion pour le retenir.

A partir de cette date on le perd de vue, et c'est par hasard que l'on apprend sa mort survenue en Janvier 1955 sans que l'on sache rien des circonstances qui l'ont précédée.

Il est évidemment regrettable que l'on ne possède pas l'examen anatomique complet de ce malade. En tout état de cause il nous était interdit par l'opposition légale qui rend impossible l'autopsie des sujets Nord-Africains musulmans.

FREQUENCE DU CANCER PRIMITIF DU FOIE

-----ooooOoooo-----

Classiquement (Hanot et Gilbert - 12 -) elle est de un cancer primitif pour 8 cancers secondaires.

Actuellement, le cancer primitif semble beaucoup plus rare, mais à la notion de fréquence globale il faut substituer la notion plus précise de fréquence relative, cette affection ayant en effet une répartition géographique très spéciale à maximum intertropical, et une prédilection extrêmement marquée pour la race noire.

La proportion des cancers primitifs du foie pour 100 néoplasies primitives (11) est de 1,1 en Europe, 2,1 en Amérique, 30 en Afrique noire où au contraire le cancer secondaire paraît rare : 5,7 % (23). Pour l'Algérie et l'Afrique du Nord en général où le cancer primitif du foie est de plus en plus fréquent elle est de 4 à 5 % (9).

Il est singulier de noter qu'en Afrique du Sud les sujets de race noire sont électivement touchés, à l'exclusion des sujets transplantés, et qu'en Algérie les musulmans le sont deux fois plus que les Européens. C'est ainsi que l'on a été amené à préciser le facteur ethnique dans l'étiologie de cette affection.

ETIOLOGIE DU CANCER PRIMITIF DU FOIE

-----o o o o o-----

Age, sexe, facteurs favorisants en sont les trois points essentiels :

A - L'AGE -

Si le cancer primitif du foie s'observe chez l'enfant et l'adulte très jeune, son maximum de fréquence se situe entre 40 et 70 ans pour l'Europe et l'Amérique, sensiblement plus tôt : 25 à 45 ans avec un maximum à 35 ans pour l'Afrique noire (23).

B - Le SEXE -

L'homme est atteint dans la proportion de 70 à 90 % des cas.

C - Les FACTEURS FAVORISANTS -

1 - Ils ont surtout été étudiés chez les noirs.

a) Le facteur ethnique est capital: les Soudanais, les Bantous (chez lesquels un cancer primitif sur deux est un cancer du foie -20-) sont touchés sélectivement alors que les blancs (Egyptiens, Berbères) se comportent vis-à-vis du cancer primitif comme en Europe. Mais il est intéressant de constater que les noirs urbanisés, évolués, perdent leur sensibilité au cancer, de même que les noirs d'Amérique, des Antilles, de la Réunion, dont le genre de vie se rapproche de celui des Européens (24).

Si bien qu'il faut tenir compte d'autres facteurs et que l'on a invoqué :

b) Un facteur nutritionnel, en s'appuyant sur certaines données de la pathologie expérimentale :

- On peut en effet provoquer chez le rat un cancer hépatique par l'ingestion répétée de diméthylaminoozobenzène (jaune de beurre) ou de substances voisines entrant dans la composition de quelques margarines.
- Les carences alimentaires facilitent l'apparition de ce cancer.
- Copeland et Salmon ont même obtenu par le seul régime carencé en choline et très prolongé le développement de néoplasmes dans le foie, les poumons et autres organes.
- Inversement la cystéine, la choline, le complexe vitaminique B, et surtout la riboflavine protègent le rat contre ce cancer expérimental.

c) Un facteur proprement hépatique qui met en cause l'irritation chronique du foie :

- Mécanique : rôle de la lithiase

- Parasitaire : et l'on a tenu pour responsables selon les régions : *clonorchis sinensis*, *schistosoma japonicum* et *mansonii*, diverses distomatoses, des protozoaires et métazoaires intestinaux.

- Infectieuse : localisations hépatiques de maladies variées : malaria, syphilis, typhoïde, surtout hépatite à virus.

- Toxique et l'on sait qu'en Afrique noire la cirrhose pratiquement toujours associée au cancer confond son étiologie avec lui.

d) Comment concilier ces facteurs ?

On peut supposer que les noirs fidèles aux normes de la vie traditionnelle africaine sont, à cause d'une alimentation carencée, mal protégés contre les affections à détermination hépatique, singulièrement l'hépatite cirrhogène à virus qui serait ainsi l'étiologie dominante.

2 - Si cette synthèse est valable, quoique à un moindre degré, pour l'africain du Nord.

3 - Qu'en reste-t-il dans l'étiologie du cancer primitif du foie chez les blancs ?

a) On a invoqué la présence dans le foie de restes embryonnaires ; mais cette explication n'est valable que pour quelques cas.

b) La cirrhose alcoolique joue ici un rôle certain.

- Hanot et Gilbert avaient déjà en 1888 prouvé le rôle favorisant de l'alcool (12).

- Les statistiques comparées de cancer chez les cirrhotiques et les non cirrhotiques montrent que le cancer est vingt-quatre fois plus fréquent chez les premiers que chez les seconds (3).

- Même la banale intoxication chronique sans cirrhose modifie le terrain en faveur du cancer : Galuzzi (11) sur 16 hépatomes trouve 10 fois l'association d'excès d'alcool et d'un régime carencé.

4 - Que penser dans notre cas ?

Le facteur racial ne joue pas chez ce Nord-Africain de 42 ans qui vivait en France depuis vingt ans. Il était indemne cliniquement et biologiquement de syphilis, d'amibiase, de parasitose intestinale. Il n'avait aucun antécédent hépatique. Il était soumis à nos habitudes alimentaires ; mais il ne détestait ni le vin ni la bière qu'il absorbait régulièrement en quantités importantes ; cette intoxication nous semble un facteur étiologique à retenir en l'absence même de lésions histologiques de cirrhose.

CLINIQUE - EVOLUTION - ANATOMIE PATHOLOGIQUE
SIGNES DE LABORATOIRES ET DIAGNOSTIC DU
CANCER PRIMITIF DU FOIE

-----○○○○○-----

C L I N I Q U E

A - L'aspect classique du cancer primitif du foie ne s'est guère modifié depuis la description de Hanot et Gilbert (12) : début par des troubles digestifs, de l'anorexie, des nausées, des douleurs vives de l'hypocondre droit, de l'asthénie; installation rapide d'une hépatomégalie vite considérable, évasant la base du thorax, augmentant rapidement de volume, parsemée de tumeurs petites et nombreuses dans sa forme nodulaire, ou faite d'une tumeur unique dans sa forme massive ; diminution des urines, présence inconstante d'une splénomégalie, d'une ascite, d'un ictère ; évolution d'une durée maxima de un an, en moyenne de trois à six mois.

B - L'étude récente de nombreux cas permet cependant de mettre en évidence certains faits :

1 - Dans la forme habituelle tumorale.

- Le signe de début essentiel, souvent inaugural, est la douleur du quadrant supérieur droit de l'abdomen ; elle s'observe dans 79 % des cas pour Galuzzi (11), 87 % pour Hoyne Kernohan (15), 93 % pour Schupbach et Chappel (27).

- Il s'y associe pratiquement toujours l'amaigrissement rapide : 86 % des cas (11) et (27).

- L'anorexie et l'asthénie s'ajoutent à ces deux symptômes majeurs d'une façon habituelle ; cependant parfois l'état général est étonnamment conservé jusqu'à une phase avancée de la maladie.

- Quant à la fièvre sa fréquence varie selon les statistiques : elle se verrait dans 16 % des cas pour Galuzzi (11), 86 % pour Schupbach (27) ; elle est fréquente pour Payet, Camain et Pène (24) ; c'est un excellent signe pour White (in Hoyne Kernohan -15-).

- A l'examen aucun signe n'est pathognomonique : l'hépatomégalie elle-même, signe capital, n'est pas constante : 58 % des cas (15), 79 % (11), 93 % (27). Elle réalise un foie dur qui s'accroît régulièrement et rapidement.

La splénomégalie est présente dans 10 à 20 % des cas.

L'ictère par rétention de type néoplasique est tardif et se voit dans 30 à 58 % des cas.

Ascite, oedème et circulation collatérale s'observent

tardivement et inconstamment ainsi que les hémorragies intestinales, souvent cataclysmiques et terminales.

2 - Le cancer avec cirrhose ne se distingue guère cliniquement d'une cirrhose grave, décompensée, évoluant rapidement vers l'ictère grave.

3 - Les autres formes sont plus rares et l'on décrit :

a) Une forme aiguë, avec douleurs, hépatomégalie, fièvre.

b) Une forme à type de drame abdominal, due à une hémorragie intra-péritonéale par rupture d'un nodule carcinomateux ou d'un vaisseau sanguin.

c) Une forme hypoglycémique sur laquelle nous reviendrons.

E V O L U T I O N

L'évolution prolongée (plusieurs années) signalée par certains auteurs est très rare.

Sa durée moyenne est en fait de quatre mois après l'apparition des premiers signes cliniques.

Elle est écourtée quand une cirrhose est associée.

Elle est marquée par l'effondrement de l'état général, la rapidité de développement de la tumeur, l'apparition de métastases pleuro-pulmonaires, osseuses, rénales, surrénales, vasculaires (veine porte et ses branches, veines sus-hépatiques, veine cave inférieure, oreillette droite), ganglionnaires (hile du foie, ganglions mésentériques, sus-claviculaires droits ou gauches).

La mort se produit par hémorragie digestive, cachexie ou ictère grave.

A N A T O M I E P A T H O L O G I Q U E

A - Macroscopiquement, on distingue :

1 - Les cas à tumeur unique et l'on parle

a) De cancer massif quand la totalité du foie ou d'un de ses lobes est atteinte par une tumeur isolée. (Il devient un "cancer en amande" quand il persiste autour de la tumeur une couche de tissu sain).

b) D'adénome solitaire quand la tumeur est localisée, parfois pédiculée, au début encapsulée.

2 - Les cas à tumeurs multiples, réalisant la forme dite "nodulaire", dont l'aspect est en tout point analogue à celui du cancer secondaire, parsemant la surface du foie de nodules enchassés.

3 - Les formes diffuses, envahissant la totalité de la glande d'une multitude de noyaux. Elles correspondraient à la majorité des cas d' "adénocancer avec cirrhose" des classiques. Elles réalisent un foie clouté, parsemé de nodules jaunâtres bien délimités par des bandes de sclérose.

B - Microscopiquement :

1 - On distinguait depuis Hanot et Gilbert :

a) L'épithélioma trabéculaire, dont les travées séparées par des capillaires sont comparables à celles du foie normal.

b) L'épithélioma alvéolaire, où des cellules tumorales polyédriques ou cylindriques se groupent au sein de logettes que forme la charpente conjonctive.

c) L'épithélioma atypique, où des cellules tumorales d'aspect varié se groupent en larges placards.

2 - On a voulu récemment abandonner cette classification descriptive en raison de conceptions d'histogenèse, certaines tumeurs provenant des travées de Remak : les hépatomes malins, d'autres des canalicules biliaires : les cholangiomes malins.

a) Dans l'hépatome, le tissu est disposé en cordons ou travées compactes anastomosées, avec au pourtour une seule assise de cellules endothéliales limitant des vaisseaux très nombreux, réalisant un aspect endocrine.

Les cellules sont de dimension et de forme variables, basophiles, à noyau plus ou moins bourgeonnant ou en mitose avec des nucléoles plus grands et plus nombreux que normalement.

b) Dans le cholangiome, le tissu est disposé en tubes ou en grains, bordés par de larges bandes de tissu fibreux, peu vascularisés, réalisant un aspect exocrine.

c) Il existe des formes de transition : cholangiohépatomes.

Chacune de ces structures peut se voir dans n'importe laquelle des formes macroscopiques décrites.

3 - Quant aux autres formes histologiques elles sont tout à fait exceptionnelles :

- Hémangio-endothéliomes malins, ou angiosarcomes développés aux dépens de l'endothélium vasculaire et des cellules de Küppfer (117 cas).
- Sarcomes, développés aux dépens du tissu conjonctif (60 cas).
- Mélanomes primitifs (6 cas).
- Hypernéphromes, issus de nodules cortico surrénaux aberrants dans le foie (2 cas).
- Choréo-placentomes, d'origine ou d'apparence chorioplacentaire.
- Tumeurs mixtes (21 cas).

S I G N E S d e L A B O R A T O I R E

Aucun signe n'est pathognomonique.

Une anémie légère, une leucocytose à polynucléaires neutrophiles modérée s'observent dans 30 à 40 % des cas.

Les tests hépatiques restent longtemps paradoxalement subnormaux. Quand ils s'altèrent, tardivement, on note le plus souvent :

- Une perturbation de l'épreuve à la bromesulfonephthaleïne.

- Une baisse de l'albumine, avec inversion du rapport albumine/globuline, et modification des épreuves de floculation.
- Une hypoprothrombinémie.
- Un abaissement du taux d'estérification du cholestérol.
- Une élévation du taux des phosphatases alcalines du sérum.

D I A G N O S T I C

I - Le diagnostic positif est très rarement fait avant la **biopsie**.

a) Les signes cliniques les plus évocateurs sont l'hépatomégalie et l'amaigrissement rapidement progressifs.

b) La ponction biopsie du foie ne donne pas toujours de réponse précise.

c) La laparotomie exploratrice reste en définitive le moyen diagnostique le plus sûr :

- Elle affirme la néoplasie hépatique.
- Elle précise la localisation tumorale (sur le lobe droit le plus souvent), ses limites (plus ou moins nettes), sa couleur (normale, jaune, polychrome), sa consistance (plus ou moins dure).
- Elle montre les lésions associées (hémorragie intrapéritonéale, ascite, périhépatite).
- Elle permet enfin la biopsie.

II - Quant au diagnostic différentiel il se pose avec nombre d'affections : cirrhose hypertrophique, kyste hydatique du foie, abcès amibien du foie, syphilis hépatique, cancer secondaire du foie, cancer de l'estomac, du péritoine, du colon, de la vésicule biliaire

A la LUMIERE de cette ETUDE nous
POUVONS SOULIGNER les POINTS SINGULIERS de NOTRE

OBSERVATION

A - Sur le plan clinique -

1 - L'association à un ulcère duodéal.

La présence d'ulcère de l'estomac ou du duodénum est signalée dans quelques observations de cancers primitifs du foie (3). Il ne semble pas y avoir de relation de cause à effet entre ces deux affections.

Le rôle de cet ulcère et de la gastroentérostomie consécutive dans la genèse de l'hypoglycémie sera discuté plus loin.

2 - Le caractère monosymptomatique de ce cancer, qui de mars à septembre ne s'est manifesté que par une tumeur épigastrique isolée, fixe dans ses dimensions, avec une remarquable conservation de l'état général.

3 - La longue évolution.

La mort est survenue onze mois après la découverte de la tumeur.

Ces deux derniers caractères pourraient être en faveur d'un adénome solitaire secondairement dégénéré.

4 - L'association enfin à des manifestations hypoglycémiques.

B - Sur le plan anatomique -

La tumeur siégeait sur le lobe gauche du foie, et comme c'est la règle dans cette localisation rare, se présentait en un seul gros foyer.

Il s'agissait histologiquement d'un hépatome dont une particularité était l'absence de mitoses. Celles-ci en effet, exceptionnelles dans le foie normal, s'observent fréquemment dans cette néoplasie.

C - Sur le plan biologique -

Nous avons retrouvé la mauvaise estérification du

cholestérol, l'hypoprothrombinémie, les troubles de floculation signalés comme généralement présents, mais très tardivement (trois mois seulement avant la mort).

Par contre, le taux des protides a toujours été normal.

D - Sur le plan diagnostique -

La ponction biopsie du foie ne nous fût d'aucun secours.

La laparotomie elle-même ne permit pas d'éliminer un cancer secondaire du foie.

En définitive, c'est la biopsie chirurgicale qui nous apporta la certitude du diagnostic.

MANIFESTATIONS HYPOGLYCEMIQUES
DU CANCER PRIMITIF DU FOIE

-----oooo0oooo-----

Elles sont intéressantes par leur rareté, et par les problèmes pathogéniques qu'elles posent, problèmes compliqués dans notre cas par l'association d'un ulcus duodénal opéré.

Après avoir rappelé la classification des hypoglycémies spontanées, nous étudierons l'hypoglycémie au cours des ulcères, puis au cours du cancer primitif du foie.

LES HYPOGLYCEMIES SPONTANÉES

A - La régulation glycémique. Elle est soumise à trois facteurs.

1 - Un facteur hépatique. Bien connues depuis Claude Bernard, la fonction glycogénique du foie et ses corollaires les fonctions de glycogénopexie et de glycogénolyse, régularisent la glycémie en étalant les apports alimentaires de glucose.

2 - Un facteur endocrinien.

- Essentiellement pancréatique, par l'insuline hypoglycémisante.

- Accessoirement antéhypophysaire, médullo et cortico-surrénal, voire thyroïdien, par des sécrétions hyperglycémisantes.

3 - Un facteur nerveux, comprenant :

- Des voies centripètes : pneumogastrique.

- Des centres : bulbaires, protubérantiels, hypothalamiques.

- Des voies centrifuges :

 - Pneumogastrique dont l'excitation favorise la glycogénopexie.

 - Sympathique dont l'excitation favorise la glycogénolyse (l'excitation du splanchnique élève la glycémie).

B - Les hypoglycémies spontanées. Elles s'observent dans nombre d'affections, et l'on distingue schématiquement :

1 - Des causes hépatiques, paradoxalement très rares : obstruction prolongée du cholédoque, atrophie jaune aiguë, ictère catarrhal

aggravé, cirrhose, amylose, hépatites toxiques ou infectieuses, cancer, glycogénoses.

- 2 - Des causes pancréatiques, de loin les plus fréquentes (50 %) : tumeurs bénignes ou malignes, hyperplasie des îlots de Langerhans, pancréatite.
 - 3 - Des causes hypophysaires : adénome chromophile, cranio-pharyngiome, syndrome de Sheehan, maladie de Simmonds.
 - 4 - Des causes surrénales : tumeurs, maladie d'Addison.
 - 5 - Des causes thyroïdiennes : myxoedème.
 - 6 - Des causes nerveuses : encéphalite, épilepsie, hémorragie méningée, traumatisme crânien, lésions hypothalamiques ou de la tige cérébrale, maladies mentales.
 - 7 - Des causes digestives : ulcus gastro-duodénaux, gastrectomie, gastroentéroanastomoses.
 - 8 - Enfin des causes plus rares où peuvent interférer plusieurs facteurs : sous-alimentation, vomissements abondants ou diarrhée profuse, lactation, grossesse, néphrite, infections microbiennes, virales, parasitaire, intoxications.
- C - Comparaison entre l'hypoglycémie d'origine hépatique et l'hypoglycémie d'origine pancréatique.

Le foie et le pancréas tenant la vedette dans le métabolisme des sucres, c'est leur rôle respectif que nous aurons surtout en vue ultérieurement dans l'étude de l'hypoglycémie. Il convient donc de les opposer schématiquement.

- 1 - Hypoglycémie d'origine hépatique (par trouble de la fonction glycogénique).

a) Cliniquement. Les manifestations hypoglycémiques sont en principe noyées dans le syndrome de la grande insuffisance hépatique. On observe souvent une alternance de taux glycémiques inférieurs puis supérieurs à la normale.

- b) La courbe d'hyperglycémie provoquée montre :

- Une glycémie subnormale au départ.
- Une flèche très importante suivie d'un plateau d'hyperglycémie.
- Une chute graduelle en quatre à sept heures vers une hypoglycémie secondaire très franche.

c) La sensibilité à l'insuline est augmentée.

2 - Hypoglycémie d'origine pancréatique (par hyperinsulinisme).

a) Cliniquement. Les accidents sont continus, ou à paroxysmes fréquemment répétés.

b) La courbe d'hyperglycémie provoquée montre :

- Une glycémie basse au départ.
- Une flèche d'intensité moyenne.
- Une chute brutale, importante, durable, sans hypoglycémie secondaire.

c) La sensibilité à l'insuline est peu marquée.

L' HYPOGLYCEMIE des ULCERES GASTRO-
DUODENaux AVANT ou APRES INTERVENTION

Notre malade souffrait d'un ulcus du duodénum. Il a subi une gastroentérostomie. Autant de facteurs qui peuvent abaisser la glycémie.

A - Syndrome clinique.

1 - On observe dans 15 à 30 % des cas, quelques semaines ou mois après une gastrectomie 2/3 pour ulcère, des manifestations post prandiales tardives (deux à trois heures après les repas), faites de sueurs, faim, pâleur, vertiges, malaises, lipothymies, accompagnées de baisse de la glycémie (0,50 g à 0,60 g o/oo), calmées immédiatement par l'ingestion de sucre. C'est le syndrome tardif des gastrectomisés, c'est le "dumping syndrome tardif."

2 - Ces manifestations sont retrouvées après gastroentérostomies.

3 - Elles s'observent avec une fréquence assez grande et avec les mêmes caractères chez les ulcéreux avant toute intervention.

B - Epreuve d'hyperglycémie provoquée. La courbe présente un aspect diphasique :

- La flèche d'hyperglycémie est très précoce et très importante.

- Elle est suivie d'une onde hypoglycémique secondaire très ample abaissant le taux du sucre très en dessous du chiffre initial.

C - Pathogénie de l'hypoglycémie. Plusieurs théories s'affrontent :

1 - Théorie pancréatique : hyperinsulinémie réactionnelle provoquée par l'hyperglycémie alimentaire (Gilbert, Dunlop), ou simple hypersensibilité à l'insuline.

2 - Théorie nerveuse.

a) Expérimentalement, la dilatation forte et prolongée de la première anse jéjunale chez le chien entraîne une chute de la glycémie qu'empêche la section bilatérale des splanchniques (Zanaboni, Sandri, Bianchi et Gallarati).

b) Cliniquement.

- L'action des parasympatholytiques et des sympathicomimétiques est bienfaisante sur le syndrome.

- L'injection de deux milligrammes de sulfate d'atropine avant l'épreuve d'hyperglycémie provoquée rehausse la glycémie de base et redonne à la courbe son allure normale.

- Le brusque remplissage du grêle exciterait donc dans une première phase le sympathique (dumping syndrome précoce), et dans une deuxième phase le pneumogastrique, entraînant l'hypoglycémie.

3 - Théorie hépatique, proposée par Butler, et de Lact et Van den Broncke.

Ces auteurs invoquent une inhibition de la glycogénolyse hépatique par l'apport massif de glucose par la veine porte.

Goskin en effet a montré que la glycogénolyse était réglée par le taux de la glycémie dans la veine porte (diminuée quand ce taux augmente).

Hastings, d'autre part, a montré que la glycogénopexie hépatique est d'autant plus forte que cette glycémie est plus élevée (15).

L' HYPOGLYCEMIE au COURS du CANCER
PRIMITIF du FOIE

Nous en étudierons successivement la fréquence, les aspects cliniques, anatomiques, biologiques, la pathogénie.

FREQUENCE -

Les cas de cancer primitif du foie avec hypoglycémie sont rarissimes. Nous n'en avons retrouvé que huit dans la littérature mondiale.

- Le cas princeps fut publié en 1929 par Elliott (10). Il fut repris et commenté la même année par Nadler et Wolfer (21).
- En 1931, furent décrits deux autres cas par Crawford (8) puis John et Cleveland (16).
- En 1935, un quatrième par Beers et Morton (2).
- En 1942, deux autres cas par Engel puis Bergwall.
- En 1951, celui de Brakier et Betz (5).
- En 1952, celui de Thompson et Hilferty (28).

Nous n'avons pas trouvé de cas semblable dans la littérature française.

CLINIQUE -

1 - Date d'apparition.

Les manifestations d'hypoglycémies surviennent tardivement dans l'évolution, en général quelques jours ou quelques semaines avant la mort. Celle-ci d'ailleurs se produit le plus souvent à l'occasion d'une crise d'hypoglycémie avec coma.

2 - Symptomatologie.

- Elles surviennent par crises, plusieurs fois répétées dans la journée, parfois dès que le malade est à jeun, parfois sans rapports avec les repas.
- Leur aspect dépend du chiffre de la glycémie

a) jusqu'à 0,40 g o/oo environ, on observe des troubles variés:

- Fatigue, diminution de la vision, mydriase, mouvements convulsifs des membres (10).
- Douleurs épigastriques, nausées, malaises (8).
- Obnubilation, troubles de la parole, céphalées, angoisses (Engel).
- Vertiges, sueurs, nausées (dans notre cas).
- Dans le cas de Brakier et Betz cependant (5) l'hypoglycémie était absolument latente.

b) En deçà de 0,40 g o/oo apparaissent :

- soit des crises convulsives généralisées, avec hyperreflexie et signe de Babinski bilatéral (28).
- soit un coma de type hypoglycémique (-8- -16- -28-) avec parfois paraplégie (Engel).

3 - Traitement.

Elles ont en commun d'être immédiatement soulagées par l'ingestion de sucre ou l'injection intraveineuse de sérum sucré.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE -

Rien dans la localisation ou dans l'aspect des tumeurs n'est particulier à cette forme.

La présence de l'hypoglycémie ne semble pas liée à une forme histologique spéciale de cancer : sur les neuf cas étudiés il s'agissait une fois d'un cholangiome (28), huit fois d'un hépatome.

Le pancréas, les surrénales, l'hypophyse, la thyroïde, dans tous les cas étudiés, ont été trouvés normaux à la vérification anatomique. Nous reviendrons sur le cas de John et Cleveland où au cancer étaient associés une pancréatite et une cirrhose. Nous éliminons le cas de Bielschowsky (1934) où l'hypoglycémie était due à des métastases hépatiques d'un cancer gastrique juxta cardiaque.

BIOLOGIE -

L'hypoglycémie apparaît dans tous les cas comme une manifestation isolée d'insuffisance hépatique, les autres tests

fonctionnels demeurant en règle normaux ou subnormaux.

ESSAI d' INTERPRETATION PATHOGENIQUE -

A - Rôle de la dénutrition.

On pourrait invoquer un déficit d'apport alimentaire chez un malade cachectique et anorexique ; on fait la persistance de l'hypoglycémie malgré les injections intraveineuses de sérum glucosé, et le fait que quelques-uns des malades étudiés (dont le nôtre) se nourrissaient normalement quand sont apparues les premières manifestations d'hypoglycémie, sont contre cette hypothèse.

B - Rôle des facteurs endocriniens.

1°- Nous avons vu que la participation de l'antéhypophyse, des surrénales, de la thyroïde avait été éliminée par l'examen clinique et nécropsique dans les cas étudiés complètement (-5- -8- -10- -28-).

2°- La participation pancréatique par hyperinsulinie peut se discuter dans le cas de John et Cleveland, où au cancer primitif du foie sont associés une hyperthyroïdie, une cirrhose, une thrombose splénoportale, une métastase au niveau de la vésicule biliaire, une pancréatite chronique interstitielle avec alternance d'atrophie et d'hypertrophie.

Mais les troubles glycémiques ne furent pas constants au cours de l'évolution, puisque le malade entré avec un diabète, traité par régime et insuline, est mort de coma hypoglycémique après une longue période où sa glycémie s'est maintenue normale sans traitement.

L'intrication des lésions dans ce cas complexe, l'association d'une pancréatite au cancer, ne permettent guère d'envisager une explication unique, et de ne mettre en cause que le seul pancréas.

Dans tous les ^{autres} cas on ne trouve en faveur de l'hyperinsulinisme aucun argument :

- Le pancréas n'est le siège d'aucune métastase ; les métastases pancréatiques du cancer du foie semblent exceptionnelles ; nous n'en avons retrouvé qu'un cas (1) qui d'ailleurs s'accompagnait de diabète.
- Les îlots de Langerhans ne montrent histologiquement aucune image d'hyperfonctionnement.

- La quantité d'insuline dans l'organisme n'est pas augmentée dans le cas privilégié d'Elliott : pas d'insuline dans le foie ni dans la tumeur ; le pancréas contient environ 100 U. par kg, chiffre normal ; il n'y a pas plus d'insuline dans cinquante centimètres cubes de sang du malade que dans la même quantité d'un sang témoin.
- Les courbes d'hyperglycémie provoquée sont différentes de celles que l'on observe dans l'hypoglycémie pancréatique :

Dans le cas d'Elliott, une première courbe montre un départ à 0,45 g o/oo, une flèche à 2,09 g o/oo en une heure, une hyperglycémie à 1,58 g o/oo au bout de trois heures.

Les courbes suivantes ont un aspect identique avec un point de départ bas situé 0,70 g o/oo, une flèche à 1,60 g o/oo en une heure, un retour en trois heures à un taux de 0,65 à 0,70 g o/oo.

Dans le cas de Crawford, le départ est à 0,58 g o/oo la flèche à un gramme en une heure, la glycémie revenant très progressivement en trois heures à 0,50 g o/oo.

Dans notre cas, le chiffre de départ est de 0,95 g o/oo, la flèche à 1,25 g o/oo en une demi-heure, le retour à la normale se fait en deux heures.

2 -- Rôle du facteur hépatique, par trouble de la fonction glycogénique.

Le foie étant l'entrepôt des réserves de glucides, on conçoit qu'une lésion hépatique étendue puisse entraîner une hypoglycémie.

a) Arguments expérimentaux.

- Mann et Magath ont montré en 1921 puis en 1922 et 1923 que l'hépatectomie totale chez le chien, simple ou associée à la pancréatectomie entraîne une hypoglycémie progressive, malgré des réserves de glycogène musculaire toujours importantes et inutilisées. Quand la glycémie tombe à 0,60-0,50g o/oo apparaissent l'asthénie, la somnolence ; à 0,40 g o/oo les convulsions ; à 0,30 g o/oo la mort dans le coma, huit à dix heures après l'intervention. Si l'hépatectomie est partielle et laisse 15 % du foie, les fluctuations glycémiques sont peu marquées.

- D'autres auteurs par ligature des vaisseaux hépatiques ou intoxication par le phosphore ou le chloroforme n'observent pas constamment l'hypoglycémie, car il persiste un reste de foie fonctionnel.
- Dans tous les cas l'injection intraveineuse de sucre s'accompagne d'hyperglycémie marquée, le foie ne pouvant plus emmagasiner le glucose.
- A l'autopsie des chiens intoxiqués, on observe un appauvrissement du foie en glycogène.

b) Arguments cliniques.

Certaines affections hépatiques diffuses s'accompagnent d'hypoglycémie : ictère grave, cirrhose, intoxications aiguës. La plupart des cancers étudiés envahissaient la quasi totalité du foie : 75 % (8), 80 % (10).

c) Arguments biologiques.

- Absence de glycogène hépatique.

Dans le cas d'Elliott 100 g de tissu tumoral ne contiennent pas de glycogène, 100 g de tissu normal contiennent 0,8 g de glycogène.

Dans notre cas les colorations spécifiques n'ont pu mettre en évidence le glycogène dans les tissus sains et néoplasiques prélevés.

- Altérations cellulaires.

La plupart des cellules hépatiques non tumorales présentent un aspect de dégénérescence.

- Courbes d'hyperglycémie provoquée.

Elles se rapprochent dans le cas d'Elliott des courbes qu'on observe dans l'hypoglycémie hépatique : flèche importante d'hyperglycémie suivie d'un plateau et d'une lente descente.

Il faut toutefois signaler que dans le cas de Crawford et dans le nôtre, la flèche d'hyperglycémie ne fut pas très importante.

d) Si bien que l'épuisement des réserves glycogéniques et la perte de la fonction glycogénopexique semblent être les deux facteurs principaux de l'hypoglycémie du cancer du foie.

4 - En fait le problème paraît être plus complexe :

a) Certains cancers primitifs, loin d'envahir les 3/4 ou les 8/10 de la glande, laissent une quantité de parenchyme sain théoriquement suffisante pour assurer la constance de la glycémie qui cependant s'effondre.

Quelles hypothèses peut-on faire pour expliquer ce fait ?

- Le foie restant, bien qu'indemne d'envahissement néoplasique, peut présenter des altérations (organiques ou fonctionnelles) entraînant un trouble dans la formation du glycogène.
- En plus du trouble de la fonction glycogénopexique, il peut y avoir exagération de la glycogénolyse.
- Peut être y a-t-il dans l'organisme hyperinsulinisme sans lésion pancréatique. A l'appui de cette hypothèse, Wilder signale, dans sa discussion du cas d'Elliott (10), une observation d'hypoglycémie d'origine inconnue guérie par l'ablation d'une partie du pancréas histologiquement normale. Il conclue qu'il a pu se produire un hyperfonctionnement des îlots de Langerhans en l'absence de lésion microscopiquement démontrable.

b) Certaines affections gravissimes pour la cellule hépatique (atrophie jaune aiguë), avec effondrement de tous les tests fonctionnels, laissent intacte la glycémie.

c) Inversement, dans tous les cas étudiés, la régulation glycémique était seule déficiente, les autres fonctions du foie restant normales ou subnormales. On a invoqué pour expliquer ce fait une dissociation des fonctions hépatiques, sans pouvoir d'ailleurs préciser pourquoi la fonction glycogénique est électivement touchée dans certains cas et curieusement épargnée dans d'autres.

Que penser dans notre cas ?

- 1 - On ne peut éliminer formellement une participation pancréatique, car si le pancréas parut normal lors de l'intervention, nous n'avons pas la preuve formelle, histologique, de son intégrité.
- 2 - Le rôle de l'ulcus n'est pas évident : les manifestations hypoglycémiques n'étaient pas spécialement post prandiales, elles survenaient plusieurs fois dans la journée sans horaire fixe. On peut cependant supposer que la gastroentérostomie a eu sur leur apparition un rôle favorisant.

C O N C L U S I O N S

-----o o o o o o-----

1 - Nous apportons un cas nouveau de cancer primitif du foie avec hypoglycémie caractérisé par :

- Sa latence : il ne se manifesta pendant sept mois que par une tumeur épigastrique isolée.
- Son évolution relativement longue : onze mois depuis les premiers signes cliniques, avec conservation paradoxale d'un état général excellent jusqu'à une phase avancée.
- Son association à un ulcus du duodénum.
- La présence en fin d'évolution de crises hypoglycémiques.

2 - Nous avons étudié à son propos l'aspect actuel du cancer primitif du foie, et la pathogénie de l'hypoglycémie.

- Le cancer primitif du foie est une affection rare en Europe et en Amérique, extrêmement fréquente dans la zone intertropicale de l'Afrique où elle atteint électivement la race noire.
- Dans son étiologie on fait une place prédominante aux lésions irritatives chroniques du foie : parasitose, infection, hépatite cirrhogène à virus, intoxication alcoolique.
- Cliniquement, la douleur et l'amaigrissement sont les signes d'alarme les plus précoces. L'hépatomégalie rapidement croissante et la cachexie rapide les signes d'examen les plus évocateurs.
- Biologiquement, les perturbations de l'équilibre protidique et de l'épreuve à la bromesulfonephtaleïne, l'hypoprothrombinémie, la baisse du coefficient d'estérification du cholestérol, l'élévation des phosphatases alcalines sont les tests les plus significatifs.
- Quant à l'hypoglycémie très exceptionnellement observée (8 cas dans la littérature) elle ne semble pas être d'origine pancréatique par un mécanisme d'hyperinsulinisme, mais paraît être un trouble d'origine purement hépatique, dû à une perturbation profonde des fonctions de mobilisation et de stockage du glucose.

Il reste à expliquer pourquoi cette fonction est électivement touchée, alors que les tests hépatiques

sont par ailleurs normaux.

L'ulcus duodénal et la gastroentérostomie dont on connaît le rôle dans les troubles d'hypoglycémie, ont pu avoir un rôle favorisant.

B I B L I O G R A P H I E

1. Abadie L.- A propos d'un cancer primitif du foie de type tropical avec métastases pulmonaires et pancréatiques - Thèse Paris 1951.
2. Beers D. N. et Morton J. J.- Primary carcinoma of the liver with hypoglycemia - Am. J. Cancer. 24 - 1935 p. 51-55.
3. Bonfils, Richir, Caron.- Aspect actuel du cancer primitif du foie - Arch. Mal. App. Digest. Nutr. 43 - 1954 p. 805-818.
4. Boulin R.- Etats hypoglycémiques - E.M.C. Maladies des glandes endocrines et de la nutrition.
5. Brakier T. et Betz H.- Cancer primitif, du foie et hypoglycémie - Acta clinica belgica. 6 - 1951 p. 140-152.
6. Cachin M.- Cancer primitif du foie - Presse médicale, supplément. 57 - 1949. n° 54 p. 772 A-772 B.
7. Charache H.- Primary carcinoma of the liver, report of a case and review of the littérature - Am. J. Surg. 43 - 1939. p. 96-105.
8. Crawford W. H.- Hypoglycemia with coma in case of primary carcinoma of the liver - Am. J. M. Sc. 181 - 1931 p. 496-502.
9. Eisenbeth R.- Cancer primitif du foie - Thèse Alger 1948.
10. Elliott C. A.- Hepatogenic hypoglycemia associated with primary liver cell carcinoma - Trans. Assoc. Am. Phys. 44 - 1929. p. 121.
11. Galuzzi N. J. et coll.- Evolution of hepatic tests and clinical findings in primary hepatic cancer - J. A. M. A. 152 - 1953 p. 15-17.
12. Hanot et Gilbert- Etudes sur les maladies du foie - Paris 1888.
13. Hervé J.- Travaux sur l'hypoglycémie - E. M. C. Maladies des glandes endocrines et de la nutrition.
14. Hillemand P.- Les suites de la gastrectomie 2/3 pour ulcère - Revue du praticien. 5 - 1955. n° 11.

15. Hoyne Kernohan.- 31 cas de cancers primitifs du foie - Arch. Int. Med. 79 - 1947. p. 532-544.
16. John H. J. et Cleveland M. D.- Hyperinsulinism. Report of a case - J. A. M. A. 97 - 1931. p. 1.708.
17. Lamoureux P.- Hypoglycémie spontanée d'origine hépatique - Thèse Bordeaux 1951.
18. Langeron et coll.- Le métabolisme des glucides chez les ulcéreux avant et après intervention - Arch. Mal. App. Dig. 39 - 1950. n° 3. p. 350-358.
19. Mouges H. et Mouges A.- Syndrome tardif des gastrectomisés - E.N.C. Maladies de l'estomac et de l'intestin.
20. Moretti G.- Le cancer primitif du foie - Presse médicale 61 - 1953. n° 81. p. 1681-1682.
21. Nadler W. H. et Wolfer J. A.- Hepatogenic hypoglycemia associated with primary liver cell carcinoma - Arch. Int. Med. 44 - 1929. 700-710.
22. Ninard B.- Tumeurs du foie - Le François éditeur Paris 1950.
23. Payet M. et coll.- Le cancer primitif du foie chez l'africain à Dakar. Considérations étiologiques, cliniques et anatomopathologiques à propos de 105 cas - S.H.P. 29 - 195 n° 64. p. 3.230-3.244.
24. Payet M., Camain R., Pène P.- Considérations sur l'étiologie du cancer du foie - Revue du praticien. 4 - 1954. n° 16. p. 1.483-1.488.
25. Roy M. (Mlle)- Etat actuel de nos connaissances sur les syndromes hypoglycémiques. Thèse Paris 1947.
26. Sendrail M.- L'hyperinsulinie - Masson Editeur 1947.
27. Schupbach H.J. et Chappel R.B.- Primary carcinoma of the liver - Arch. Int. Med. 89 - 1952. p. 436-444.
28. Thompson C.M. et Hilferty D.J.- Primary carcinoma of the liver (cholangioma) with hypoglycemic convulsions - Gastroenterology. 20 - 1952. p. 158-165.
29. Turiaf J., Delarue J., et Blanchon P.- Le cancer trabéculaire primitif du foie chez l'individu de race noire - Arch. Mal. App. Dig. Nutr. 42 - 1953. p. 1.341-1.360.

Vu : le Président de Thèse :

Professeur A. LEMAIRE

Vu : le Doyen de la Faculté de
Médecine de Paris :

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l' Académie de Paris

J. SARRAILH

